

# Matrix glycoproteins and proteoglycans are paramount in cardiac disease

Citation for published version (APA):

Deckx, S. (2016). *Matrix glycoproteins and proteoglycans are paramount in cardiac disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20161021sd>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2016

**DOI:**

[10.26481/dis.20161021sd](https://doi.org/10.26481/dis.20161021sd)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

Important structural, functional and signalling changes occur in the heart in the development of heart failure (HF). These changes ultimately result in the incapability of the heart to meet the body's needs, which is accompanied by non-specific clinical symptoms like shortness of breath, fatigue, and ankle swelling, which can make diagnosis of HF difficult. The distinction between systolic HF where cardiac contraction is impaired, and diastolic HF where relaxation is compromised, is important. Yet current treatment for all HF patients is the same, despite this difference in systolic or diastolic dysfunction. Moreover, modern pharmacotherapies do not improve outcome in diastolic HF, in contrast to systolic HF, due to incomplete understanding of its pathogenesis. Consequently, there is a critical need for identifying and understanding the different underlying aetiologies that contribute to the development of systolic and diastolic HF, in order to improve diagnosis as well as treatment, as HF still represents the main cause of death worldwide.

This thesis aimed to gain insight in the role of the cardiac extracellular environment in the development of systolic and diastolic dysfunction and concomitant HF. The secreted matrix proteins osteoglycin (OGN), SPARC, and WARP and their roles in diastolic or systolic cardiac function were investigated. In this thesis, first an introduction is given on HF pathophysiology following hypertension and ageing, myocardial infarction (MI), or viral myocarditis (VM). Next, an in-depth literature study on the small proteoglycan OGN is presented. This proteoglycan displays great structural and functional diversity in normal physiology and during disease, therefore making it a very interesting candidate for the development of novel therapeutic strategies. Unfortunately, literature on OGN so far has been confusing, as different names for OGN exist, as well as different transcript and protein variants have been described. Therefore a clear overview of the different structures and functions of OGN is provided in chapter 2, where this chapter not only emphasizes the central role of OGN in (patho-) physiology, but further highlights the importance of post-translational processing such as glycosylation for the diversity of its functions, which opens a new angle for treatment strategies.

Subsequently, a therapeutic potential for the extracellular proteoglycan OGN and the glycoproteins SPARC and WARP is investigated and discussed in chapters 3 to 5. Here experimental evidence is provided to demonstrate a protective role for OGN in the development of diastolic dysfunction, a so far unknown inotropic function for SPARC in the healthy and diseased heart, and a redundant role for WARP in the infarcted heart.

Chapter 3 demonstrates increased presence of OGN upon hypertensive- induced matrix deposition in the heart, resulting in reduced fibroblast proliferation and cardiac fibrosis. As such, OGN protects against the development of diastolic dysfunction and its progression to HF upon hypertension and ageing, and hence represents an interesting potential target for new therapies. The glycoprotein SPARC on the other hand, is identified as a possible calcium-sensitizing inotrope. This thesis describes for the first time a direct influence of a non-structural extracellular matrix protein on cardiomyocyte contraction during health as well as systolic dysfunction. Since the number of newly devel-

oped drugs to support cardiac function and enhance cardiac output has been surprisingly low, available inotropes are limited, and hence there is a need to identify novel inotropes to further improve clinical management of systolic HF patients. This thesis identifies SPARC as a possible new target for this. Finally, chapter 5 describes a redundant role for WARP in the wound healing process after MI. However, this chapter demonstrates how different breeding strategies determine rupture incidence following MI in mice, and emphasizes the importance of using the correct mouse controls in cardiovascular research.

In conclusion, this thesis presents important biological contributions of OGN and SPARC in diastolic and systolic cardiac function respectively, whereas WARP was demonstrated not to be crucial for the healing response following MI. These findings increase the current knowledge on HF pathophysiology and will help in the development of new therapeutic strategies for either diastolic or systolic HF.



## Samenvatting

Belangrijke veranderingen in structuur, functie en signalering vinden plaats in het hart tijdens de ontwikkeling van hartfalen (HF). Deze veranderingen veroorzaken uiteindelijk het falen van het hart waardoor het niet meer kan voldoen aan de noden van het lichaam. Dit gaat gepaard met atypische symptomen zoals vermoeidheid, kortademigheid en opgezwollen enkels, wat de diagnose van HF moeilijk maakt. Belangrijk is het onderscheid tussen de twee soorten HF, waarbij in systolisch HF de samentrekking (of contractie) van het hart verstoord is, terwijl bij diastolisch HF het ontspannen (of relaxatie) van het hart niet meer vlot verloopt. Toch is de huidige behandeling van alle patiënten met HF hetzelfde, ondanks deze verschillen in systolische of diastolische dysfunctie. Meer nog, huidige moderne therapieën verbeteren de prognose van patiënten met diastolisch HF niet, doordat de pathogenese van deze ziekte helaas nog onvoldoende gekend is. Het identificeren en het ontrafelen van de onderliggende etiologiën die uiteindelijk systolisch of diastolisch HF veroorzaken is dus uiterst belangrijk. Op deze manier kan zowel de diagnose als de behandeling van HF verbeterd worden. Gezien HF wereldwijd nog steeds doodsoorzaak nummer 1 is, staat het belang hiervan zeker niet ter discussie.

Dit proefschrift had als doel de bijdrage van de extracellulaire matrix in het hart in de ontwikkeling van systolische en diastolische dysfunctie en resulterend HF te onderzoeken. De matrix eiwitten osteoglycine (OGN), SPARC en WARP en hun rol in diastolische of systolische functie werden onderzocht. In deze thesis wordt eerst een introductie gegeven tot de pathofysiologie van HF ten gevolge van hypertensie en ouderdom, na een myocardiaal infarct of ten gevolge van een virale hartontsteking (myocarditis). Vervolgens wordt in een diepgaande literatuurstudie het eiwit OGN gedetailleerd beschreven. Dit eiwit vertoont een enorme structurele en functionele verscheidenheid zowel gedurende normale fysiologie als tijdens ziekte. Helaas is de literatuur over OGN tot nu toe erg verwarrend, doordat er verschillende namen, transcripten en eiwitten voor OGN geïdentificeerd en beschreven werden. Daarom wordt er een helder overzicht van de verschillende structuren en functies van OGN gegeven in hoofdstuk 2. Dit hoofdstuk benadrukt de central role van OGN in (patho-) fysiologie, maar beklemtoont ook het belang van post-translationele modificaties, zoals glycosylatie van eiwitten, voor de diversiteit in functies van OGN. Dit opent een nieuwe invalshoek voor het ontwikkelen van nieuwe therapieën.

Vervolgens worden de therapeutische mogelijkheden van deze extracellulaire matrix eiwitten OGN, SPARC en WARP bestudeerd en beschreven in hoofdstukken 3 tot 5. Hier wordt met experimentele data aangetoond dat OGN een beschermende functie uitoefent tijdens de ontwikkeling van diastolische dysfunctie, SPARC een tot nu toe ongeken- de inotrope functie uitoefent in gezonde en zieke harten, terwijl WARP niet cruciaal is voor de genezing na een myocardiaal infarct.

Hoofdstuk 3 beschrijft hoe de expressie van OGN toeneemt in lijn met de fibrose in het hart ten gevolge van hypertensie, en zo de proliferatie van fibroblasten en de fibrose ten gevolge van de hypertensie doet verminderen. Op deze manier beschermt OGN

tegen de ontwikkeling van diastolische dysfunctie en de progressie tot HF ten gevolge van hypertensie en ouderdom. OGN is dus een interessant mogelijk doelwit voor nieuwe therapieën. Het eiwit SPARC aan de andere kant, wordt geïdentificeerd als een mogelijk calcium-sensitiserende inotrope stof. Deze thesis is de eerste studie die een direct effect van een niet-structureel matrix eiwit op de spiercontractie van het hart beschrijft, en dit zowel in gezonde als zieke harten. Door het lage aantal nieuwe ontwikkelde inotrope medicijnen om de hartfunctie te ondersteunen, is de keuze in beschikbare inotrope medicatie erg beperkt. De identificatie van nieuwe inotrope stoffen is dus erg belangrijk, om zo patiënten met systolisch HF beter te kunnen behandelen. Deze thesis identificeert SPARC als een mogelijk nieuwe inotrope stof. Tot slot wordt in hoofdstuk 5 een overbodige rol voor WARP in het genezingsproces na een myocardiaal infarct beschreven. Niettemin wordt het belang benadrukt van de kweek-strategie van muizen in cardiovasculair onderzoek, gezien dit een cruciale factor is in de incidentie van hart-ruptuur na een infarct. Het gebruik van de juiste controle- proefdieren wordt hier extra beklemtoond.

Samenvattend presenteert dit proefschrift een belangrijke biologische bijdrage voor OGN en SPARC in diastolische en systolische functie van het hart respectievelijk, terwijl een niet-cruciale rol voor WARP aangetoond werd in het genezingsproces na een infarct. Deze bevindingen verruimen onze huidige kennis van de pathofysiologie van HF, wat zal helpen in de ontwikkeling van nieuwe therapeutische strategieën om diastolisch en systolisch HF te helpen genezen.